

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

**Atresia de vías biliares: cirugía tardía e
influencia en el pronóstico**

Autora:
María Teresa Martínez Flores
Directora:
Zuriñe García Casales

© 2018, María Teresa Martínez Flores

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| 2.1. INCIDENCIA Y ETIOPATOGENIA..... | 2 |
| 2.2. CURSO CLÍNICO..... | 3 |
| 2.3. DIAGNÓSTICO..... | 4 |
| 2.4. TRATAMIENTO..... | 4 |
| 2.5. PRONÓSTICO..... | 5 |
| 3. OBJETIVO..... | 6 |
| 4. PACIENTES Y MÉTODO..... | 6 |
| 5. RESULTADOS..... | 7 |
| 6. DISCUSIÓN..... | 13 |
| 7. CONCLUSIONES..... | 15 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | 16 |

1. RESUMEN

Fundamento y objetivos. La atresia de vías biliares es una colangiopatía inflamatoria de etiología desconocida que cursa con fibrosis y obliteración progresiva tanto de la vía biliar intra como extrahepática. Es la primera indicación de trasplante hepático en la infancia. Su pronóstico depende de un diagnóstico y tratamiento precoces. El objetivo del estudio es realizar una revisión de todos los pacientes diagnosticados de atresia de vías biliares en los últimos 15 años.

Pacientes y método. Se trata de un estudio observacional de una cohorte retrospectiva formada por los pacientes en edad pediátrica diagnosticados de atresia de vía biliar en el Hospital Universitario de Álava entre el año 2003 y el año 2018.

Resultados. Se incluyó a 6 pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares. Todos ellos fueron recién nacidos a término y con buen estado general al nacimiento, sin antecedentes familiares de primer grado. El 100% de los pacientes debutaron con ictericia, hipoacolia y hepatomegalia a una edad media de 8 días de vida (1-20), con una mediana de 5 días de vida (2,75-12,5). Los valores bioquímicos medios en la primera analítica fueron: bilirrubina total 7,6 mg/dl, bilirrubina directa 6,1 mg/dl y GGT 671,1 U/L. La ecografía abdominal mostraba ausencia o mala visualización de la vía biliar en el 83,3% de los casos. Se realizó gammagrafía hepatobiliar en todos los pacientes, definiendo la alta sospecha del diagnóstico a la edad media de 46,6 días de vida, con mediana de 52 días de vida (38,75-54,75). Se objetivó por tanto una demora en la sospecha diagnóstica de 38,6 días de media, con mediana de 47,5 días (22,5-52,25) desde el inicio de la sintomatología. La intervención quirúrgica de Kasai se llevó a cabo en el 100% de los pacientes a una edad media de 64,3 días (mediana de 61,5), realizándose antes de los 60 días de vida en el 33,3% de los casos. Tras la cirugía, restablecieron el flujo biliar el 50% de los diagnosticados antes de los 60 días de vida frente al 25% de los diagnosticados posteriormente. El 83,3% de los pacientes acabaron precisando trasplante hepático a la edad media de 17,2 meses de vida, con mediana de 8 meses de vida (7-11), el 80% por no restablecimiento del flujo biliar, y el 20% por desarrollo de hepatopatía crónica.

Conclusiones. El éxito de la cirugía de Kasai depende fundamentalmente de la edad del paciente, siendo el principal factor pronóstico modificable. Es prioritario llevar a cabo un diagnóstico y tratamiento quirúrgico precoces, por lo que la ictericia persistente y la presencia de acolia deben hacernos sospechar la atresia biliar. El 70-80% de los pacientes acaban precisando trasplante hepático en algún momento de su vida, con una supervivencia global a los 10 años de vida del 90%.

2. INTRODUCCIÓN

La atresia de vía biliar es una colangiopatía inflamatoria obstructiva de etiología desconocida, caracterizada por la obliteración y fibrosis progresiva de los conductos biliares extrahepáticos, así como del parénquima hepático y de la vía biliar intrahepática. En su curso natural, conduce a cirrosis biliar secundaria, ocasionando el fallecimiento del individuo, por lo general dentro de los dos primeros años de vida (1).

Actualmente, constituye la principal causa de colestasis crónica en la infancia y la indicación más frecuente de trasplante hepático en niños. El diagnóstico y tratamiento precoz, mejora sustancialmente el pronóstico de estos pacientes si se realiza dentro de las primeras 8 semanas de vida (2).

2.1. INCIDENCIA Y ETIOPATOGENIA

La incidencia de atresia de vías biliares varía de 1:5000 a 1:20000, dependiendo de la localización geográfica. Se ha observado una mayor tasa de incidencia en países asiáticos como China y Japón, en comparación con países occidentales, siendo la tasa de incidencia en Europa de 1/18.000 recién nacidos vivos (1,2).

La etiología es desconocida. No es una enfermedad hereditaria y los estudios sobre epidemiología, patología y formas clínicas de la atresia de vías biliares han descrito numerosos factores implicados en la patogenia de la enfermedad: defectos en la embriogénesis, circulación fetal o prenatal anormal, factores genéticos, toxinas ambientales, infecciones virales, respuestas inflamatorias anormales, o mediadores de autoinmunidad (3,4). En definitiva, aunque la etiopatogenia de la atresia de vías biliares no es bien conocida, la enfermedad es probablemente la consecuencia de la

actuación de diversos mecanismos que pueden actuar solos o conjuntamente, produciendo un fenotipo particular de atresia biliar.

Son reconocidos dos fenotipos clínicos: la forma embrionaria o sindrómica y la perinatal o adquirida (5).

En la forma embrionaria, (10-20% de los casos) hay una alteración en la morfogénesis de la vía biliar y puede asociarse a otras anomalías congénitas: poliesplenia, situs inversus, malrotación intestinal, vena porta preduodenal, anomalías cardiológicas y vasculares. Los pacientes afectados generalmente son portadores de mutaciones genéticas que producen alteraciones en el desarrollo normal de las vías biliares. Estos sujetos pueden tener un inicio más temprano de ictericia, a menudo presente en el momento del nacimiento (6).

Por otro lado, en la forma perinatal o adquirida que engloba al 80-90% de los casos, se presupone la participación de un estímulo perinatal (viral o no), el cual desencadena una respuesta inmune que produce la agresión al epitelio biliar.

En otro orden, Kasai (7) propuso un sistema integral que clasifica la condición de atresia de vías biliares en tres tipos principales según el nivel de atresia del conducto biliar. La atresia biliar tipo I, donde el nivel de la atresia está en el conducto biliar común, en la tipo II se sitúa en el conducto hepático común, y finalmente la tipo III en el territorio porta hepatis.

2.2. CURSO CLÍNICO

Generalmente, el cuadro clínico típico en la atresia de vías biliares, es el de un recién nacido a término, con aparente buen estado general, que en las primeras 6 semanas de vida, debuta con ictericia e hipoacolia. Asimismo, se objetivará hepatomegalia firme y posterior esplenomegalia. A esta clínica se suma la presencia de un patrón típico de colestasis en los análisis de laboratorio con elevación de bilirrubina directa (> 2 mg/dl o más del 20% de la bilirrubina total), GGT (> 300 UI/L) y fosfatasa alcalina (6,8). Además, generalmente estos datos se acompañarán de una ligera elevación de transaminasas (ALT/AST).

Siguiendo su curso natural, a partir de los primeros 2 meses de vida, el estado general del niño se deteriora a medida que aparecen signos de hipertensión portal como

consecuencia de la cirrosis biliar precoz, culminando en un cuadro de insuficiencia hepática severa (2).

2.3. DIAGNÓSTICO

Todo recién nacido o lactante con un cuadro clínico sugestivo de atresia de vías biliares, debe ser evaluado tan pronto como sea posible dado que las posibilidades de éxito de la corrección quirúrgica de la colestasis, disminuyen progresivamente con la edad (2).

En el proceso de evaluación, además del patrón típico de colestasis en los análisis de laboratorio, apoyan el diagnóstico de atresia biliar: la presencia de hallazgos sugestivos de hipoplasia de vías biliares en la ecografía abdominal, escasa o nula excreción intestinal en la gammagrafía hepática tras 72 horas de administración de fenobarbital, y datos objetivables en la biopsia hepática de proliferación de los conductos biliares pequeños, hiperplasia del tejido fibroso y cirrosis biliar. Todos estos datos, serán confirmados a través de la exploración directa de la vía biliar mediante la realización de laparotomía o laparoscopia y colangiografía intraoperatoria (6,8-10).

2.4. TRATAMIENTO

El tratamiento estándar actual en la atresia de vías biliares es la portoenterostomía de Kasai. Este procedimiento tiene como objetivo el restablecimiento del flujo biliar a través de la realización de una anastomosis en Y de Roux entre la vía biliar intrahepática permeable y un asa de yeyuno, y así aumentar la supervivencia del hígado nativo, retrasando la necesidad de trasplante hepático (2,11).

Kasai y Suzuki (12) describieron por primera vez la portoenterostomía hepática en 1959 como un tratamiento quirúrgico para la atresia biliar. Desde la década de 1970, se adopta como primera línea de tratamiento con el objetivo de facilitar el drenaje biliar y paliar la ictericia. Desde la descripción inicial, dicho procedimiento quirúrgico ha sufrido modificaciones posteriores con el objetivo de mejorar el pronóstico de pacientes con atresia de vías biliares que en tiempos anteriores solía ser fatal (13).

Es conveniente la administración de antibioterapia parenteral en el postoperatorio inmediato, y luego sustituir por antibióticos orales durante el primer año, para disminuir el riesgo de aparición de colangitis aguda bacteriana, complicación más frecuente que se desarrolla dentro de los 2 primeros años tras la intervención quirúrgica (técnica de Kasai), que afecta a más del 50% de los pacientes (14).

Tras la cirugía, un 60% de los pacientes no presentarán un adecuado restablecimiento del flujo biliar, precisando un trasplante hepático en los próximos meses (2,14-17).

La investigación actual se centra en la identificación de factores inmunológicos y genéticos relacionados con la patogénesis de atresia de vías biliares que podrían convertirse en objetivos terapéuticos y evitar la necesidad de trasplante de hígado (18).

Por otra parte, en estos pacientes será fundamental el apoyo nutricional y tratamiento médico de sostén mediante fármacos favorecedores del flujo biliar (fenobarbital, ácido ursodeoxicólico, resinolectiramina); vitaminas liposolubles y extractos pancreáticos.

2.5. PRONÓSTICO

El pronóstico de la atresia de vías biliares ha cambiado en las últimas décadas: antes de la intervención de Kasai, la mortalidad estimada de los pacientes era del 100% antes de los tres años de vida por evolución a cirrosis e insuficiencia hepática severa, mientras que en la actualidad gracias al tratamiento secuencial con la operación de Kasai ± trasplante de hígado, la supervivencia global de los pacientes a los 10 años de vida, es cercana al 90% (1,2). Es por ello que un diagnóstico y tratamiento temprano adecuado, son fundamentales para obtener un adecuado restablecimiento del flujo biliar, ya que las posibilidades de éxito del procedimiento de Kasai disminuyen con el tiempo (19).

Tras la cirugía, un 60% no restablecerá adecuadamente el flujo biliar (un 30% no restablecimiento del flujo biliar y el 30% restante restablecimiento parcial), precisando un trasplante hepático en los meses siguientes. A su vez, del 40% restante en los que se restablece el flujo biliar, un 70% precisará también trasplante hepático por evolución cirrótica a largo plazo. Esto supone que alrededor del 70-80% de

pacientes con atresia de vías biliares necesitarán trasplante hepático en algún momento de su vida (2).

La cirugía realizada antes de los 60 días de vida, la experiencia del centro quirúrgico y el descenso de la ictericia tras la cirugía, son factores de buen pronóstico y se correlacionan con tasas de hasta un 70% de restablecimiento de flujo biliar. De todos estos factores, la edad de la cirugía de Kasai es el factor pronóstico modificable de mayor importancia. Por este motivo, se recomienda descartar una colestasis mediante determinación de la cifra de bilirrubina directa en todo recién nacido con ictericia prolongada de más de 15 días (2). Sin embargo, la forma completa de atresia y la forma sindrómica, así como la presencia de datos histológicos de cirrosis y ausencia ductal a nivel del hilio hepático son factores que se asocian con un pronóstico desfavorable (20-27).

3. OBJETIVO

El objetivo del estudio es realizar una revisión de todos los pacientes diagnosticados de atresia de vía biliar en el Hospital Universitario de Álava entre el año 2003 y el año 2018.

Se realiza una evaluación de los factores modificables que influyen en el pronóstico y supervivencia de los pacientes.

4. PACIENTES Y MÉTODO

Se realiza un estudio observacional de una cohorte retrospectiva formada por todos los pacientes de edad pediátrica diagnosticados de atresia de vía biliar en el Hospital Universitario de Álava en los últimos 15 años (2003-2018).

Se realizó la recogida de datos mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes. La búsqueda de éstas se realizó a través del registro de pacientes diagnosticados de atresia de vía biliar de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Se revisaron las historias clínicas desde el diagnóstico hasta el fin del estudio de todos los pacientes diagnosticados. Se incluyeron 6 pacientes. No se excluyó a ningún paciente. El grado de seguimiento de los pacientes fue del 100%.

Con la información recogida se creó una base de datos Excel (versión 2010), con la que se realizó el estudio descriptivo. Las variables cuantitativas se describen con la media y mediana. La descripción de variables cualitativas se realiza mediante porcentajes.

Se valoraron diferentes criterios: edad en el momento del diagnóstico, sexo, presencia de antecedentes familiares y personales (edad gestacional, peso al nacer, hallazgos en ecografías prenatales, tóxicos durante el embarazo, presencia de otras malformaciones en el nacimiento), clínica y semiología, pruebas diagnósticas complementarias realizadas, tiempo en que se lleva a cabo el diagnóstico y tratamiento, edad de la cirugía de Kasai, grado de restablecimiento del flujo biliar posterior a la cirugía de Kasai, complicaciones postquirúrgicas, necesidad de realización de trasplante hepático y edad en la que se realizó el mismo, tratamiento de base de cada paciente y efectos secundarios del mismo.

5. RESULTADOS

En total, se registraron 6 pacientes, nacidos entre el año 2003 y el año 2018 en la base de datos de pacientes diagnosticados de atresia de vía biliar de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Álava.

De los 6 pacientes analizados, 4 son varones (66,7%) y 2 mujeres (33,3%). Ninguno de ellos presenta antecedentes familiares de primer grado. Como único antecedente familiar de segundo grado, destacar que uno de los pacientes, tiene una tía paterna con transposición de grandes vasos.

Todos fueron recién nacidos a término (entre las 38 y 40 semanas de gestación), con una media de 39,3 semanas de gestación. El peso al nacimiento se sitúa en un rango entre 2,31 y 3,6 Kg (media de 3,1 Kg). El 83,3% (5 pacientes) con peso adecuado para la edad gestacional y un 16,7% (1 paciente) con peso bajo para la edad gestacional (peso al nacimiento menor de percentil 10 para su edad gestacional). Todos presentaban un buen estado general al nacimiento.

Se realizó un seguimiento adecuado en todos los embarazos, sin objetivarse hallazgos significativos en las ecografías prenatales. No se encontraron antecedentes de tóxicos durante el embarazo en ningún paciente.

En el momento del nacimiento, cabe destacar la presencia de artrogriposis en los dedos de las manos en uno de los pacientes (16,7%) como única malformación asociada. No se hallaron otras alteraciones en el momento del nacimiento en el resto de los pacientes.

La edad de inicio de presentación clínica varía entre 1 y 20 días, con una media en el debut clínico de 8 días y una mediana de 5 días de vida (2,75-12,5).

El 100 % de los pacientes presentaban ictericia y hepatomegalia en la exploración física con hipoacolia. En un 66,7 % (4 pacientes) de los pacientes se objetivó la presencia de orinas colúricas. Otro hecho a destacar, es la repercusión del estado nutricional en un 33,3% (2 pacientes) de los pacientes, con fallo de medro (estancamiento pondero-estatural).

Se sometió a los pacientes a una serie de pruebas complementarias que tenían como principales objetivos evaluar la función hepática y valorar el grado de permeabilidad de las vías biliares, entre las que se incluyeron tanto parámetros analíticos como pruebas de imagen: analítica sanguínea con valores de bilirrubina total y conjugada, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, albúmina, glucosa, tiempo de protrombina, tiempo de protrombina parcial activado (APPT); ecografía abdominal, y gammagrafía hepatobiliar (gammagrafía HIDA).

En todos los pacientes se objetivaron parámetros analíticos de colestasis: valores de bilirrubina total que al ingreso oscilaban entre 4,9 y 9,4 mg/dl, con una media de 7,61mg/dl; niveles de bilirrubina directa que se situaban en un rango de entre 4,2 y 7,8 mg/dl, con una media de 6,18mg/dl; niveles de GGT >300 UI/l (428-922 UI/L) con una media de 671,16 UI/L; fosfatasa alcalina entre 370 y 936 UI/L (media de 549,6/ UI/L). Por otra parte, los pacientes asociaban elevación de transaminasas: GPT: 58-180 UI/L (nivel medio de 107,66 UI/L) y GOT: 103-246 UI/L (media de 177,83 UI/L).

Los niveles de albúmina en sangre se situaban en rango de normalidad en todos ellos, presentando una media de 3,68 g/dl. Los niveles de glucemia fueron estables, en torno a 78 mg/dl de media.

No se encontraron alteraciones en los parámetros básicos de coagulación, la actividad de protrombina media fue de 104,8% y el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) media de 39,05s.

Por otra parte, en cuanto a las pruebas de imagen realizadas, cabe reseñar con respecto a la ecografía abdominal, la ausencia o mala visualización de la vesícula biliar en 5 de los 6 pacientes (83,3 %). En el paciente restante (16,7 %), la ecografía no demostró hallazgos relevantes.

La gammagrafía hepatobiliar (gammagrafía HIDA) fue realizada en el 100% de los pacientes, demostrando ausencia de excreción intestinal tras administración de fenobarbital durante 4-7 días previos a la prueba (en el 50% de los pacientes tras 5 días de fenobarbital, en el 33,3 % tras 4 días y en el 16,7 % tras 7 días de administración del colerético).

Finalmente, la sospecha diagnóstica de atresia de vías biliares fue elevada tras el resultado de la gammagrafía hepatobiliar. Este hecho tiene lugar a la edad media de 46,6 días de vida (26-60), con una mediana de 52 días de vida (38,75-54,75), **Tabla 1**. De este modo transcurre un lapso de tiempo variable desde el inicio de los síntomas hasta este momento de alta sospecha diagnóstica, entre 11 y 58 días (media de 38,6 días), con mediana de 47,5 días (22,5-52,25).

Una vez efectuada la sospecha diagnóstica, se produce el traslado de los pacientes al hospital de referencia a la edad media de 53,3 días de vida (30-75), con mediana de 56,5 días de vida (45,5-62,25). Entre el inicio de aparición de los síntomas y el traslado al hospital de referencia transcurren 45,3 días de media (15-73) con una mediana de 51,5 días (26,25-60,25).

Inicialmente, 2 de los pacientes (33,3%) fueron trasladados al Hospital Universitario de Cruces para llevar a efecto la intervención quirúrgica de Kasai (dada la ausencia de servicio de cirugía pediátrica en el Hospital Universitario de Álava), y posteriormente al Hospital Universitario 12 de Octubre por necesidad de Trasplante hepático posterior (dada la ausencia de unidad de trasplante hepático pediátrico en el

Hospital Universitario de Cruces); los 4 pacientes restantes (66,7%) fueron trasladados directamente al Hospital Universitario 12 de Octubre.

Es en los Hospitales de referencia donde se confirma el diagnóstico definitivo de atresia de vías biliares tras la realización de colangiografía intraoperatoria (Gold estándar).

Tabla 1. Atresia de vías biliares: Evolución y distribución por edades según el momento de presentación clínica, sospecha diagnóstica, traslado al hospital de referencia, tiempo de la intervención quirúrgica (Kasai) y trasplante hepático; 2003 a 2018: Hospital Universitario de Álava. Se incluyen los intervalos de tiempo transcurridos desde el inicio de la clínica hasta el momento de la alta sospecha del diagnóstico y desde éste hasta el momento de trasplante hepático.

| Sujetos incluidos en el estudio | Nº1 | Nº2 | Nº3 | Nº4 | Nº5 | Nº6 |
|---|-----|-----|-----|-----|-------|-----|
| Edad en el debut clínico (días de vida) | 15 | 20 | 5 | 2 | 5 | 1 |
| Edad en el momento de alta sospecha diagnóstica (días de vida) | 26 | 35 | 50 | 60 | 55 | 54 |
| *Intervalo de tiempo entre el inicio de la clínica y el momento de alta sospecha diagnóstica (días) | 11 | 15 | 45 | 58 | 50 | 53 |
| Edad en el traslado al Hospital de referencia (días de vida) | 30 | 39 | 53 | 75 | 60 | 63 |
| Edad de la cirugía de Kasai (días de vida) | 53 | 54 | 79 | 77 | 60 | 63 |
| Edad en el momento del Trasplante hepático (meses de vida) | 11 | 53 | 7 | 7 | ----- | 8 |
| *Intervalo entre el diagnóstico y la realización del el trasplante hepático (meses) | 9 | 52 | 5 | 5 | ----- | 6 |

La intervención de Kasai (portoenterostomía) se llevó a cabo en el 100% de los pacientes a la edad media de 64,3 días de vida (53-79), con una mediana de 61,5 días

de vida (55,5-73,5), realizándose a una edad igual o superior a los 60 días de vida en el 66,7% de los pacientes.

Tras la cirugía de Kasai finalmente, se consigue el restablecimiento del flujo biliar en 2 de los 6 pacientes (33,3%), en los cuales se realizó la intervención de Kasai a los 54 y a los 60 días de vida respectivamente (**Tabla 2**).

Tabla 2: Atresia de vías biliares en el Hospital Universitario de Álava entre el año 2003 y 2018: restablecimiento del flujo biliar en función de la edad en la que se realiza la cirugía de Kasai. De los 6 pacientes con atresia de vías biliares, en 2 de ellos (33,3 %) la intervención de Kasai se realiza a una edad inferior a los 60 días de vida, consiguiendo el 50 % de ellos el restablecimiento del flujo biliar. En los 4 sujetos restantes (66,7%), la cirugía de Kasai se realiza a una edad igual o superior a los 60 días de vida, lográndose el restablecimiento del flujo biliar en el 25 % de estos pacientes.

| Edad de la cirugía de Kasai (días de vida) | Restablecimiento del flujo biliar post-Kasai | | | | Total | |
|---|--|-------------|----------|-------------|----------|------------|
| | Si | | No | | | |
| | N | % | N | % | N | % |
| <60 | 1 | 50 | 1 | 50 | 2 | 33,3 |
| ≥60 | 1 | 25 | 3 | 75 | 4 | 66,7 |
| Total | 2 | 33,3 | 4 | 66,7 | 6 | 100 |

Posteriormente aparecen complicaciones postquirúrgicas tras la técnica de Kasai en 4 pacientes (66,7%): peritonitis secundaria a dehiscencia de sutura precisando reintervención quirúrgica en 1 paciente (16,7%), y episodios de colangitis aguda bacteriana en 3 pacientes (50%), a pesar del uso de antibioterapia profiláctica en el 100% de los pacientes.

Finalmente, de los 2 pacientes en los que tras la intervención de Kasai, se consigue el restablecimiento del flujo biliar, el 100% ha desarrollado hepatopatía crónica con

evolución cirrógica, hipertensión portal y desarrollo de varices esofágicas (uno de ellos ha precisado tratamiento endoscópico con esclerosis por hemorragia digestiva).

De nuestra serie, tras la intervención de Kasai, el 83,3% (5 pacientes) ha precisado trasplante hepático en su evolución: en 4 pacientes (80%) por no restablecer el flujo biliar tras la técnica de Kasai, y en 1 paciente (20%) por evolución cirrótica posterior. El único paciente no trasplantado, ha desarrollado también hepatopatía crónica, con esplenomegalia, plaquetopenia y varices esofágicas.

El trasplante hepático se realiza a la edad media de 17,2 meses de vida (7-53), con una mediana de 8 meses de vida (7-11). En 4 de los 5 pacientes trasplantados, el trasplante se realizó durante el primer año de vida, a una edad media de 8,25 meses (el 80% dentro de los primeros 9 meses tras el diagnóstico). Los pacientes fueron trasplantados tras 15,4 meses de media (5-52) desde el diagnóstico, con mediana de 6 meses (5-9), **Tabla 1**.

El 60% de los órganos trasplantados fueron de cadáver, y el 40% procedentes de donante vivo.

En el 100% de los pacientes se registró la presencia de alguna complicación tras la intervención del trasplante. En 4 pacientes (80%) se encuentra como complicación una estenosis de la anastomosis biliodigestiva, lo cual requirió reintervención quirúrgica. Asimismo, 1 paciente (20%) con trombosis portal del injerto, acabó precisando un segundo trasplante hepático, que también obligó a la reintervención por estenosis de la anastomosis biliodigestiva.

Otras complicaciones post-trasplante hepático fueron: eventraciones en 2 pacientes (40%), de los cuales uno de ellos aún está pendiente de cirugía de corrección de pared abdominal (en el otro ya se ha realizado); rechazo agudo de trasplante en 2 pacientes (40%), que obligó a instaurar tratamiento con corticoides así como aumento de dosis de inmunosupresores, con buena evolución en ambos casos; e infección por virus Ebstein Barr (VEB) en 1 paciente (20%), el cual recibió tratamiento con valganciclovir y no desarrolló complicaciones secundarias a la infección. En dicho pacientes se detectó un aumento de carga viral de VEB al aumentar la dosis de inmunosupresores por rechazo agudo de trasplante.

El 100% de los pacientes trasplantados reciben un tratamiento de base con inmunosupresores: el 100% están en tratamiento con tacrolimus a dosis entre 0,02 y 0,14 mg/kg/día, con una media de 0,05 mg/kg/día; y 1 paciente (20%) además está en tratamiento con sirolimus a dosis de 0,02 ml/Kg/día.

El tratamiento crónico con inmunosupresores ha favorecido la aparición de algunos eventos adversos en los pacientes: 4 pacientes (80%) han desarrollado alergias alimentarias (el 75% alergia a frutos secos, el 50% a huevo, 50% a pescado, y un 25% a legumbres), y 2 pacientes (40%) dermatitis atópica. Asimismo, 1 paciente (20%) tuvo un episodio de neumonía necrotizante por neumococo.

Por otro lado, el tratamiento médico de sostén y apoyo nutricional han sido fundamentales en el 100% de los pacientes. En relación con este hecho, otros fármacos que se están utilizando en el seguimiento actual de estos pacientes son: vitamina D en el 100% de los pacientes en dosis entre 400 y 1000 UI/día, con una media de 715 UI/día; vitaminas A y E en 2 pacientes (33,4%); vitamina K en 1 paciente (16,6%); suplementos de Magnesio por hipomagnesemia en 1 paciente (16,6%); y finalmente en 4 pacientes (66,7%) se están empleando fármacos favorecedores del flujo biliar: ácido ursodesoxicólico en 4 pacientes, y en 1 (16,6%) paciente también se está empleando resinolectiramina.

6. DISCUSIÓN

La atresia de vías biliares es la causa más frecuente de colestasis crónica y trasplante hepático en edad infantil.

Este análisis de cohorte a nivel del Hospital Universitario de Álava, nos ofrece información sobre los principales factores pronósticos modificables que influyen en la evolución y supervivencia de estos pacientes, siendo la edad en la que se realiza la cirugía de Kasai el factor pronóstico más importante.

El diagnóstico temprano, seguido del tratamiento quirúrgico (técnica de Kasai) dentro de los primeros 60 días de vida, es fundamental de cara a obtener resultados óptimos tras el procedimiento, y por tanto conseguir el restablecimiento del flujo biliar (19).

En nuestra serie se observa un retraso medio en la sospecha diagnóstica de 38,6 días, con mediana de 47,5 días (tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y la sospecha diagnóstica definida tras la realización de la gammagrafía hepatobiliar), y una demora de 45,3 días de media (mediana de 51,5) entre el inicio de los síntomas y el traslado al hospital de referencia, a lo que a su vez se añade la realización del procedimiento de Kasai a una edad igual o superior a los 60 días de vida en el 66,7 % de los pacientes.

Estos datos se correlacionan con un fracaso del tratamiento quirúrgico (técnica de Kasai) en el 66,7% (4) de los pacientes de nuestra serie, con restablecimiento de flujo biliar en el 50% (1 paciente) de los pacientes en los que la cirugía se realiza a una edad menor de 60 días, y restablecimiento del flujo biliar en el 25 % (1 paciente) en aquellos pacientes intervenidos a la edad de 60 días o superior (**Tabla 2**). En los datos revisados en la literatura, la cirugía realizada en las primeras 8 semanas de vida, se correlaciona con tasas de hasta un 70% de restablecimiento del flujo biliar frente a un 30% en los niños intervenidos entre las 8 y 12 semanas de vida; resultados por tanto similares a los obtenidos en la serie revisada, aunque con discreta menor tasa de éxito en nuestra muestra.

Otro hecho interesante a destacar y que probablemente ha contribuido en el retraso del diagnóstico y tratamiento de los pacientes de la muestra analizada, son las dificultades observadas en el Hospital Universitario de Álava: la no disponibilidad de cirugía infantil con posibilidad de realizar biopsia hepática así como una observación directa de la vía biliar y colangiografía intraoperatoria.

En el momento actual el 83,3% de los pacientes de la revisión realizada han requerido trasplante hepático, el 80% (4 pacientes) con motivo de fracaso del tratamiento quirúrgico tras la técnica de Kasai, y el 20% (1 paciente) por desarrollo de hepatopatía crónica en la evolución posterior. Al realizar la comparación de estos datos con la literatura existente, no se aprecian diferencias en los datos pronósticos descritos, dado que se estima la necesidad de trasplante hepático en los pacientes diagnosticados de atresia de vía biliar en algún momento de su infancia en alrededor del 70-80% de los casos (1,2). Según describe la literatura, el trasplante hepático realizado a los pacientes con atresia de vías biliares suele tener buenos resultados,

con una supervivencia global del 90% de los pacientes a los diez años de vida (2). En nuestra serie la supervivencia a fin de estudio es del 100%.

A pesar de las limitaciones y sesgos del presente estudio: carácter observacional descriptivo, no existencia de grupo control, relativo pequeño tamaño de la muestra analizada, y tratamiento quirúrgico (técnica de Kasai) de los pacientes en 2 centros hospitalarios de referencia diferentes (el 33,3% tratamiento quirúrgico en el Hospital Universitario de Cruces y 66,7% en el Hospital Universitario 12 de Octubre), los resultados muestran que la edad del tratamiento quirúrgico es determinante en la evolución y pronóstico de los pacientes. Estos datos, podrían servir de base para futuros estudios analíticos.

7. CONCLUSIONES

La edad de la cirugía de Kasai es el factor pronóstico modificable más importante, condicionando el éxito de los resultados tras la cirugía, obteniéndose tasas de restablecimiento del flujo biliar hasta del 70% si se realiza antes de las 8 semanas de vida, frente a un 30% si se realiza entre las 8-12 semanas. A partir de las 12 semanas de vida, los resultados son desoladores, sin que se consiga el restablecimiento del flujo biliar.

Actualmente, entre otros factores, el retraso en el diagnóstico así como la realización de la cirugía de Kasai a una edad tardía (más allá de los 60 días de vida), condicionan la necesidad de trasplante hepático en el 70-80% de estos pacientes en algún momento de su infancia. Así, cuanto mayor sea el paciente en el momento de la cirugía, la probabilidad de que sobreviva a largo plazo con su hígado nativo y sin necesidad de un trasplante hepático es menor.

A pesar de este hecho, los resultados del trasplante son favorables, siendo la supervivencia global del 90% a los 10 años de vida.

Con todo lo referido, se puede concluir que es fundamental el diagnóstico y tratamiento precoz de los pacientes con atresia de vías biliares dado que es el principal factor pronóstico modificable. La ictericia persistente y la presencia de acolia deben hacernos sospechar la atresia biliar. Por tanto se recomienda realizar analítica sanguínea con determinación de bilirrubina total y directa a todos los recién

nacidos con ictericia que se prolongue más allá de 15 días, a pesar de que la atresia de vías biliares sea una causa poco frecuente de la misma. Se podría valorar además la implantación de programas de detección precoz tal y como se está haciendo en Gran Bretaña (“Yellow alert”) o en Japón, China y Taiwán (Infant Stool Color Card) mediante el uso de tarjetas, mostrando posibles colores de las deposiciones del recién nacido para la detección precoz por los padres de hipoacolia, lo cual ayudaría a realizar un diagnóstico temprano de atresia de vías biliares y llevar a cabo la intervención quirúrgica de Kasai en un tiempo óptimo (2, 28-30). Por otra parte, algunos análisis publicados sugieren que el cribado neonatal para la atresia de vías biliares, mediante la medición de concentraciones de bilirrubina conjugada en suero, en las primeras horas de vida, podrían tener una importante repercusión en el diagnóstico y tratamiento precoz, con una elevada sensibilidad y especificidad (31,32). Sin embargo, se necesitarían estudios de carácter prospectivo más amplios para evaluar los beneficios de la prueba, así como la validez y rentabilidad de la misma.

Otro factor fundamental podría ser mejorar la formación de los especialistas en pediatría en esta patología, lo cual podría tener una favorable repercusión en una sospecha clínica y un diagnóstico más temprano. Además, tal y como se ha probado en otros estudios, la centralización del tratamiento en hospitales que dispongan de un equipo multidisciplinar experimentado que garantice un manejo terapéutico adecuado, podría tener efectos positivos en cuanto a la supervivencia de estos pacientes (33).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Erlichman, J., & Loomes, K. M. *Biliari atresia*. UpToDate [Internet]. Waltham: Rand EB, Hoppin AG; 2014 [actualización 25 de marzo de 2019; consultado el 2 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/biliary-atresia>
2. Frauca E, Fernández B. *Colestasis en el lactante*. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHP. Madrid. Ed 4°. Editorial Ergon. 2016, 41: 571-588

3. Kilgorel A, Mack CL. *Update on investigations pertaining to the pathogenesis of biliary atresia*. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2017 [consultado 18 de octubre de 2018]; 33(12):1233-1241. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4172-6>
4. Petersen C, Davenport M. *Aetiology of biliary atresia: what is actually known?*. *Orphanet. J Rare Dis* [Internet] 2013 [consultado 20 de octubre de 2018]; 8:128. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-128>
5. Aasi A, Miethke A, Bezerra JA. *Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015; 12(6):342-52. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2015.74>
6. Govindarajan KK. *Biliary atresia: Where do we stand now?* *World J Hepatol*. 2016; 8: 1593-1601.
7. Kasai M, Sawaguchi S, Akiyama H. *A proposal of new classification of extrahepatic biliary atresia*. *J Jpn Soc Pediatr Surg*. 1976; 12: 327–31
8. Bassett MD, Murray K.F. *Biliary atresia: recent progress*. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2008 [consultado el 20 de enero de 2019]; 42(6):720–729. Disponible en: <https://www.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181646730>
9. Dong, C., Zhu, H., Chen, Y. et al. *Clinical Assessment of Differential Diagnostic Methods in Infants with Cholestasis due to Biliary Atresia or Non-Biliary Atresia*. *Curr Med Sci* [Internet]. 2018 [consultado 8 de enero de 2019]; 38(1):137-143. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1857-6>
10. Shen O, Sela H.Y, Nagar H, Rabinowitz R , Jacobovich E., Chen D.,et al. *Prenatal diagnosis of biliary atresia: A case series*. *Early Hum. Dev.* [Internet].2017 [consultado 10 de enero de 2019]; 111: 16-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.05.005>
11. Hussain MH, Aliai N, Patel B. *Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A systematic review*. *J Pediatr Surg* [Internet].2017 [consultado 10 de enero de 2019]; 52(2):264-267. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.11.022>

12. Kasai M, Suzuki S. *A new operation for 'non-correctable' biliary atresia—portoenterostomy*. *Shijitsu* 1959; 13:733–9.
13. Sharma S, Gupta DK. *Surgical modifications, additions, and alternatives to Kasai hepato-portoenterostomy to improve the outcome in biliary atresia*. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2017 [consultado 1 de febrero de 2019]; 33(12), 1275–1282. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4162-8>
14. Decharun K, Leys CM, West KW, Finnell SM. *Prophylactic antibiotics for prevention of cholangitis in patients with biliary atresia status post-kasai portoenterostomy: A systematic review*. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2016 [consultado 23 de enero de 2019] 1; 55(1):66-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0009922815594760>
15. Superina R. *Biliary atresia and liver transplantation: results and thoughts for primary liver transplantation in select patients*. *Pediatr Surg Int*[Internet]. 2017 [consultado 18 de noviembre de 2018]; 33 (12):1297–1304. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4174-4>
16. Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ. *Biliary atresia: Indications and timing of liver transplation and optimization of pretransplant care*. *Liver Transpl* [Internet].2017 [consultado 21 de octubre de 2018]; 23 (1): 96-109. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/lt.24640>
17. Gunadi, Gunawan TA, Widiyanto G, Yuanita A, Mulyani NS, Makhmudi A. *Liver transplant score for prediction of biliary atresia patients' survival following Kasai procedure*. *BMC Res Notes* [Internet]. 2018 [consultado 15 de enero de 2019]; 11:381-385. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3498-z>
18. Nizery L, Chardot C, Sissaoui S, Capito C, Henrion-Caude A, Debray D, et al. *Biliary atresia: clinical advances and perspectives*. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40:281-287.
19. Song Z, Dong R, Shen Z, Chen G, Yang Y, Zheng S. *Surgical outcome and etiologic heterogeneity of infants with biliary atresia who received Kasai operation less than 60 days after birth.: A Retrospective study*. *Medicine*.2017;96(26); 1-5.

20. Witt M, van Wessel DB, de Kleine RH, Bruggink JL, Hulscher JB et al. *Prognosis of Biliary Atresia After 2-year Survival With Native Liver: A Nationwide Cohort Analysis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2018 [consultado el 14 de enero de 2019]; 67(6):689-694. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002130>
21. Andrade WCD, Silva MM, Tannuri ACA, Santos MM, Gibelli NEM, Tannuri U. *Current management of biliary atresia based on 35 years of experience at a single center*. Clinics [Internet]. 2018 [consultado el 14 de enero de 2019]; 73:e289. Disponible en: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e289>
22. Qiao G, Li L, Cheng W, Zhang Z, Ge J, Wang C. *Conditional probability of survival in patients with biliary atresia after Kasai portoenterostomy: a Chinese population-based study*. J Pediatr Surg [Internet]. 2015 [consultado 20 de noviembre de 2019]; 50 (8): 1310-1315. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.03.062>
23. Durkin N, Deheragoda M, Davenport M. *Prematurity and biliary atresia: a 30-year observational study*. Pediatr Surg Int [Internet]. 2017 [consultado 2 de noviembre de 2019] ; 33:1355–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4193-1>
24. Tomita H, Fuchimoto Y, Fujino A, Hoshino K, Yamada Y, Masugi Y et al. *Development and validation of a novel fibrosis marker in biliary atresia during infancy*. Clin Transl Gastroenterol [Internet].2015 [consultado el 3 de diciembre de 2018]; 6 (11), e127. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.55>
25. Lopez R.N, Ooi CY, Krishnan U. *Early and Peri-operative Prognostic Indicators in Infants Undergoing Hepatic Portoenterostomy for Biliary Atresia: a Review* .Curr Gastroenterol Rep [Internet].2017 [consultado el 10 de diciembre de 2018]; 19:16. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0555-z>
26. Nightingale S, Stormon MO, O’Loughlin EV, et al. *Early posthepatoportoenterostomy predictors of native liver survival in biliary atresia*. J Pediatr [Internet] Gastroenterol Nutr. 2017 [consultado 13 de diciembre de 2018]; 64(2):203–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001289>

27. Hukkinen M, Kerola A, Lohi J, Heikkilä P, Merras-Salmio L, Jahnukainen T et al. *Treatment Policy and Liver Histopathology Predict Biliary Atresia Outcomes: Results after National Centralization and Protocol Biopsies*. J Am Coll Surg [Internet].2018 [consultado 10 de enero de 2019], 226(1):46-57.e1 .Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.09.009>
28. Matsui, A. *Screening for biliary atresia*. Pediatr Surg Int [Internet].2017 [consultado 17 de febrero de 2019]; 33 (12): 1305-1313. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4175-3>
29. Chen S M, Chang M H, Du J C. et al. *Screening for biliary atresia by infant stool colour card in Taiwan*. Pediatrics. 2006; 117 (4); 1147–1154.
30. Masucci, L., Schreiber R., Kaczorowski, J., Collet, JP y Bryan S. *Universal screening of newborns for biliary atresia: Cost-effectiveness of alternative strategies*. J Med Screen [Internet]. 2019 marzo [consultado 3 de abril de 2019]; 0(0) 1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0969141319832039>
31. Harpavat S, Ramraj R, Finegold M, Brandt ML, Hertel PM, Fallon SC et al. *Newborn direct or conjugated bilirubin measurements as a potential screen for biliary atresia*. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2016 [consultado el 4 de abril de 2019]; 62(6), 799-803. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001097>
32. Harpavat S, Garcia-Prats JA, Benjamin L. Shneider BL. *Newborn bilirubin screening for biliary atresia*. N Engl J Med 2016 [consultado el 5 de abril de 2019]; 375(6): 605–606. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1601230>
33. Hukkinen M, Kerola A, Lohi J, Heikkilä P, Merras-Salmio L, Jahnukainen T et al. *Treatment Policy and Liver Histopathology Predict Biliary Atresia Outcomes: Results after National Centralization and Protocol Biopsies*. J Am Coll Surg [Internet].2018 [consultado 10 de enero de 2019]; 226(1):46-57.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.09.009>